

Onderhoudsbehandeling met laxativa wegens hardnekkige constipatie bij behandeling met lithium

J. NEWELL

SAMENVATTING Na het opstarten van een behandeling met lithium bij een 35-jarige man met bipolaire stoornis traden reeds na enkele dagen klachten van constipatie op. Ondanks uitgebreide pogingen met verschillende eerste- en tweedelijns laxativa in adequate dosis en duur gedurende verschillende weken bleef het probleem aanwezig. Toedienen van een eenmalige hoge dosis macrogolpreparaten met elektrolyten, gevolgd door onderhoudsbehandeling in een lagere dosis gaf bemoedigende resultaten. Aandacht voor de potentiële interacties en mogelijke fluctuaties in bloedspiegel lithium door het combineren van een onderhoudsbehandeling met zowel lithium als laxativa blijft echter nodig.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)7, 481-484

TREFWOORDEN constipatie, laxativa, lithium



De meeste bijwerkingen van behandeling met de stemmingsstabilisator lithium zijn welbekend. In dit artikel beschrijf ik een patiënt met een zeldzame, maar hardnekkige complicatie.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 34-jarige man met een voorgeschiedenis van recidiverende depressieve episodes en een eenmalige hypomane episode, werd door zijn huisarts naar een psychiater verwezen wegens een nieuw recidief van depressie. Er waren geen noemenswaardige medische, heelkundige of familiale antecedenten. Op basis van een uitgebreide anamnese werd een voorlopige diagnose van bipolaire stoornis type II gesteld. Wegens een onvolledige respons op bupropion 150 mg, eerder opgestart door de huisarts, werd deze antidepressieve medicatie vervangen door lamotrigine 200 mg.

Naar aanleiding van nieuwe stemmingsschommelingen die elkaar steeds sneller opvolgden (een duidelijke hypomane episode en twee depressieve episodes) werd beslist een stemmingsstabilisator in de vorm van tabletten lithiumcarbonaat toe te voegen. Na enkele weken lithiumname bedroeg de dosis 1250 mg gespreid over twee innames ('s ochtends en 's avonds); de bloedspiegel was 0,8 mEq/l. Ten slotte werd gedurende dezelfde periode escitalopram

10 mg opgestart in het kader van een recent ontstane paniekstoornis.

Constipatie als bijwerking

Behalve de klassieke bijwerkingen zoals een lichte tremor ter hoogte van de handen, polyurie, polydipsie, vermoeidheid, hoofdpijn en geheugenproblemen, was constipatie eveneens een klacht die optrad vanaf de eerste dagen lithiuminname. Voor de start hiervan had patiënt nooit significante episodes van constipatie. Behalve hygiënische maatregelen zoals een verhoogde vezel- en vochtinname (dit laatste is sowieso aangewezen tijdens een behandeling met lithium) en voldoende lichaamsbeweging, werden met behulp van de huisarts verschillende eerstelijns laxativa geprobeerd in adequate dosis en duur, zoals macrogolpreparaten met elektrolyten (3 eenheden van 13,125 mg per dag gedurende een week), natriumpicosulfaatmonohydraat (10 druppels van 7,5 mg/ml per dag gedurende 5 dagen), bisacodyl (2 tabletten van 5 mg per dag gedurende 5 dagen) en prucalopride (1 tablet van 2 mg gedurende 10 dagen).

Gezien de beperkte resultaten werden tevens verschillende rectale laxativa (6 eenheden natriumlaurylsulfoacetat in combinatie met glycerinezetpillen; vervolgens 4 eenheden van 11 g/24 g natriumdiwaterstoffsulfaatdihy-

draat) toegediend, eveneens zonder significante verbetering.

Zeven weken na de start van de lithiumbehandeling had patiënt nog steeds slechts heel sporadisch kleine hoeveelheden ontlasting. Daarom werd beslist een eenmalige toediening van macrogolpreparaten voor darmreiniging te proberen, maar dit bleef eveneens zonder resultaat.

Consult gastro-enteroloog

Hoewel de klinische klachten van buikpijn en opgezet abdomen tamelijk beperkt bleven, werd patiënt toch naar de afdeling spoedgevallen doorgestuurd wegens een gebrek aan klinische verbetering en omdat het niet mogelijk was om een consult met een gastro-enteroloog te plannen op de korte termijn. Nadat met abdominale radiografie de aanwezigheid van een belangrijke fecale impactie werd geobjectiveerd, werd er een groot lavement geplaatst, andermaal zonder duidelijke verbetering.

De spoedarts zorgde dat patiënt vervolgens een versneld consult bij een gastro-enteroloog kreeg. Op diens aanraden werden een uitgebreide bloedafname en abdominale CT-scan met contrastinjectie uitgevoerd. Toen deze aanvullende onderzoeken tekenen van inflammatoire darmziekten noch structurele afwijkingen aan het licht brachten, adviseerde de gastro-enteroloog eenmalige toediening van een grote hoeveelheid macrogolpreparaten met elektrolyten (8 eenheden opgelost in 1 l water, in te nemen over een periode van enkele uren). Dit had de komende uren een aanzienlijke stoelgang tot gevolg, waarop de gastro-enteroloog besliste een onderhoudsbehandeling van 1 à 2 eenheden macrogolpreparaten per dag op te starten.

Parallel hieraan, en zich baserend op eerder beschreven richtlijnen wat betreft aanhoudende lithiumgeassocieerde bijwerkingen (Gitlin 2016), stelde de psychiater voor de dosis lithiumcarbonaat te verlagen van 1250 mg naar 1000 mg, waardoor de bloedspiegel daalde van 0,8 mEq/l naar 0,6 mEq/l, en over te stappen naar een eenmalige inname 's avonds van filmomhulde tabletten lithiumcarbonaat met verlengde afgifte. Vanuit de optiek dat iedere vorm van polyfarmacie de kans op bijwerkingen potentieel vergroot, besloot de psychiater tevens de dosis escitalopram af te bouwen en te stoppen.

BESPREKING

Literatuuronderzoek

Gastro-intestinale bijwerkingen, en met name nausea en diarree, komen frequent voor bij behandeling met lithium. Data over het effect van de verschillende soorten lithium (carbonaat, citraat of sulfaat) en het type afgifte (onmiddellijk of vertraagd) op de ernst en het voorkomen van deze

AUTEUR

JOHAN NEWELL, psychiater en somnoloog, slaaplaboratorium, afd. Psychiatrie, UVC Brugmann, Brussel.

CORRESPONDENTIEADRES

Johan Newell, UVC Brugmann, afd. Psychiatrie, Arthur Van Gehuchtenplein 4, 1020 Laken, België.
E-mail: johan.newell@chu-brugmann.be

Geen strijdige belangen meegedeeld

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-1-2018.

gastro-intestinale bijwerkingen blijven tot op heden echter inconsistent (Marini & Sheard 1976; Edström & Persson 1977; Vestergaard e.a. 1980).

Van constipatie als potentiële bijwerking werd tot op heden slechts sporadisch melding gemaakt. In een demografische studie van de bevolking van Zuidwest-Schotland beschreven McCreadie en Morrison (1985) dat 20% van de lithiumgebruikers klachten van constipatie vertoonde. Constipatie werd eveneens vermeld als bijwerking bij 19,6% van een chronisch gestabiliseerde patiëntenpopulatie in een lithiumkliniek in Noord-India (Sethi e.a. 1984). In beide observationele studies gaf men echter geen vermelding van de aard en de frequentie van comedatie.

In een eerste gevalsbeschrijving beschreven Swift en Thayer (1987) het ontstaan van klachten van constipatie bij een patiënt met sclerodermie na opstart van een lithiumbehandeling. In een tweede gevalsbeschrijving trad constipatie op bij een toxische lithiumspiegel, veroorzaakt door het toevoegen van het antihypertensivum azilsartan (een selectieve type 1-angiotensine II-receptorantagonist) aan stabiele lithiumbehandeling (Hayashi e.a. 2016).

Een potentieel mechanisme dat het constiperende of eerder anti-diarree-effect van lithium zou kunnen verklaren, is de inhibitie van de synthese van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) (Owyang 1984).

Anders dan bij lithium is constipatie een bekende en frequente bijwerking bij de inname van andere psychofarmaca zoals antidepressiva en antipsychotica, hetgeen het toevoegen van laxativa regelmatig noodzakelijk maakt (Jessurun e.a. 2013; Every-Palmer e.a. 2017). Desondanks zijn er tot op heden geen evidence-based richtlijnen voorhanden voor de optimale keuze van laxativum in de behandeling van bijvoorbeeld door antipsychotica geïnduceerde constipatie (Every-Palmer e.a. 2017).

Interacties

Hoewel reeds bekend is dat een significant verlies van lichaamsvochten door bijvoorbeeld dehydratatie of het gebruik van diuretica kan leiden tot potentieel gevaarlijk hoge bloedspiegels lithium (Hausmann e.a. 2015), weten we weinig over de combinatiebehandeling van lithium en laxativa. Tot op heden beschreef men in de wetenschappelijke literatuur slechts eenmalig drie gevallen van lithiumtoxiciteit ten gevolge van een acute inname van lactuloselaxativa (Bregman e.a. 2014). In deze gevallen betrof het steeds een combinatie van lithium, antipsychotica en angiotensine-converterendenzym(ACE)-remmers die leidde tot klachten van constipatie. De behandeling met lactuloselaxativa had een osmotisch gastro-intestinaal vochtverlies met een daling van het circulerend volume tot gevolg, hetgeen in de drie beschreven casussen leidde tot toxische lithiumspiegels (Bregman e.a. 2014).

Praktijkadviezen

Hoewel constipatie een zeldzame bijwerking lijkt te zijn van een geïsoleerde lithiuminname, komt deze vermoedelijk frequenter voor in het geval van polyfarmacie. Aangezien er weinig studies zijn die de verschillende laxativa vergelijken, kiest men een middel vooral met het oog op de gewenste werkingssnelheid en het bijwerkingenprofiel. De vijf klassen laxativa zijn: zwelmiddelen (vezels die het volume en de vochtinhoud van de stoelgang vergroten), osmotische laxativa (synthetische disachariden zoals lactulose, macrogol en osmotische laxativa op basis van zouten), lubrifiërende laxativa (vloeibare paraffine), contactlaxativa (verhogen de water- en elektrolytensecretie ter hoogte van het colon en verhogen de colonmotiliteit door een directe werking op de mucosa), en laxativa voor rectaal gebruik (osmotisch, stimulerend of lubrifiërend). De eerste keuze betreft zwelmiddelen en osmotische laxativa van het type synthetische disachariden of macrogols, die leiden tot water- en elektrolytenretentie. Voorzichtigheid is echter geboden bij het gebruik van contactlaxativa en osmotische laxativa op basis van zouten, aangezien deze ernstige elektrolytenstoornissen kunnen veroorzaken. Combineren van verschillende laxativa wordt in principe afgeraden (Müller-Lissner e.a. 2005).

In de bijsluiters van de meeste laxativa wordt geen melding gemaakt van een potentieel risico op het interageren met lithium en bijgevolg het wijzigen van de bloedspiegel. Echter, bij een (chronisch) gecombineerd gebruik van laxativa en lithium is verhoogde waakzaamheid geboden, aangezien dit, afhankelijk van het werkingsmechanisme van het type laxativum, kan leiden tot een over- of onderdosering.

Voorzorgsmaatregelen kunnen bestaan uit het zo laag mogelijk houden van de dosis laxativa (bij voorkeur zwelmiddelen of osmotische laxativa), het tijdstip van de inname van lithium en laxativa zoveel mogelijk spreiden, en frequentere bepalingen van bloedspiegels om over- of onderdosering te vermijden.

De door mij beschreven patiënt nam elke ochtend 1 à 2 eenheden macrogolpreparaten in op de nuchtere maag, terwijl hij de lithium eenmalig 's avonds innam in de vorm van filmomhulde tabletten met verlengde afgifte. Dit werd gecombineerd met een frequentie van bloedafnames van initieel tweewekelijks en vervolgens tweemaandelijks. Ten slotte werd er gedurende enkele weken een ontlastingsdagboek bijgehouden tot het stoelgangpatroon volledig genormaliseerd was.

CONCLUSIE

Tot op heden werden lithiumgeassocieerde constipatie en de gecombineerde behandeling van lithium met laxativa slechts heel sporadisch beschreven in de wetenschappelijke literatuur. Het lijkt echter veilig om aan te nemen dat iedere klacht van langdurige constipatie in combinatie met lithiuminname ernstig genomen dient te worden en dat een simultane behandeling met laxativa van nabij gecontroleerd moet worden.

 Alexandra Dreesman, kinderarts, Brussel, Alain Gemayel, huisarts, Brussel, Tania Moerenhout, huisarts, Halle, en Daniel Neu, psychiater en somnoloog, Brussel, hadden waardevolle inbreng bij het schrijven van dit artikel.

LITERATUUR

- Bregman A, Fritz K, Xiong GL. Lactulose-associated lithium toxicity: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 742-3.
- Edström A, Persson G. Comparison of side effects with coated lithium carbonate tablets and lithium sulphate preparations giving medium-slow and slow-release. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 55: 153-8.
- Every-Palmer S, Newton-Howes G, Clarke MJ. Pharmacological treatment for antipsychotic-related constipation. *Schizophr Bull* 2017; doi: 10.1093.
- Owyang C. Treatment of chronic secretory diarrhea of unknown origin by lithium carbonate. *Gastroenterology* 1984; 87: 714-8.
- Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4: 27.
- Haussmann R, Bauer M, von Bonin S, Grof P, Lewitzka U. Treatment of lithium intoxication: facing the need for evidence. *Int J Bipolar Disord* 2015; 3: 23.
- Hayashi Y, Nishida S, Takekoshi A, Murakami M, Yamada M, e.a. A case of lithium intoxication induced by an antihypertensive angiotensin 1 subtype-specific angiotensin II receptor blocker in an elderly patient with bipolar disorder and hypertension. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2016; 53: 244-9.
- Jessurun JG, van Harten PN, Egberts TC, Pijl BJ, Wilting I, Tenback DE. The effect of psychotropic medications on the occurrence of constipation in hospitalized psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 587-90.
- Marini JL, Sheard MH. Sustained-release lithium carbonate in double-blind study: serum lithium levels, side effects, and placebo response. *J Clin Pharmacol* 1976; 16: 276-83.
- McCreadie RG, Morrison DP. The impact of lithium in South-west Scotland. I. Demographic and clinical findings. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 70-4.
- Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A: Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 232-42.
- Sethi BB, Dalal PK, Trivedi JK. Lithium in affective disorders: a seven year observation of lithium clinic. *Indian J Psychiatry* 1984; 26: 377-85.
- Swift RM, Thayer W. Increased obstipation in a patient with scleroderma following therapy with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 358-9.
- Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62: 193-200.

SUMMARY

Treatment-resistant constipation and the need for chronic use of laxatives following lithium administration

J. NEWELL

Just a few days after the introduction of lithium therapy to treat a 35-year old man suffering from a bipolar disorder, complaints of constipation arose. The issue persisted despite numerous trials with first and second line laxatives at adequate dose and duration over a period of several weeks. After the singular administration of highly dosed macrogol laxatives with electrolytes, a lower dosage was established as maintenance treatment, yielding promising results. However, the potential interactions as well as the possible fluctuations in serum lithium levels when combining a maintenance treatment of both lithium and laxatives remains to be evaluated.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)7, 481-484

KEY WORDS constipation, laxatives, lithium